

1  
22  
3

DT 26 24 025 A 1

# Offenlegungsschrift 26 24 025

(1) (2) (3)  
 (4)

Aktenzeichen: P 26 24 025.5  
 Anmeldetag: 28. 5. 76  
 Offenlegungstag: 9. 12. 76

(5)

Unionspriorität:

(2) (3) (5)

30. 5. 75 Niederlande 7506407

(6)

Bezeichnung:

Pharmazeutische Zubereitung mit östrogener Wirksamkeit

(7)

Anmelder:

AKZO N.V., Arnheim (Niederlande)

(8)

Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;  
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;  
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

(9)

Erfinder:

Vies, Johannes van der, Oss (Niederlande)

DT 26 24 025 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DR. ING. F. WUESTHOFF  
DR. ING. PECHMANN  
DR. ING. D. BEHRENS  
DR. ING. R. GOETZ  
PATENTANWÄLTE

5  
MÜNCHEN 90  
SCHWEIGERSTRASSE 2  
TELEFON (089) 88 20 51  
TELEFAX 5 24 070  
TELEGRAMMEN  
PROTECTPATENT MÜNCHEN

2624025

1A-48 047

B e s c h r e i b u n g  
zu der Patentanmeldung

AKZO N.V.,  
IJssellaan 82, Arnhem,  
Niederlande

betreffend:

Pharmazeutische Zubereitung mit östrogener Wirksamkeit

Die Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Mittel mit östrogener Wirksamkeit, das geeignet ist zur oralen Verabreichung und das einen 17 $\beta$ -Ester von Östradiol enthält, sowie Verfahren zu dessen Herstellung und neue 17 $\beta$ -Ester von Östradiol.

Östradiol und 17 $\beta$ -Ester dieser Verbindung sind bekannt. In der Medizin werden diese Östrogenverbindungen hauptsächlich angewandt zur Behandlung von Frauen nach Entfernung der Eierstöcke bei klimakterischen Beschwerden, bei Menstruationsstörungen und auch nach der Menopause, um Ausfallerscheinung (deprivation manifestations) zu vermeiden. In solchen Fällen dienen die Östrogene zum Ausgleich eines Mangels an endogenem Östrogen (Substitutionstherapie). Östrogene werden ferner angewandt zur Behandlung bestimmter Arten von inoperablem Mammacarcinom bei Frauen nach der Menopause und zur Behandlung von Prostata-carcinomen des Mannes. Die Wirkung von Östradiol-17 $\beta$ -estern

609850/1077

ist derjenigen von Östradiol zuzuschreiben, das durch Hydrolyse des Esters im Körper gebildet wird.

Östradiol wird parenteral verabreicht, überwiegend in Form seiner 17 $\beta$ -Ester. Auf diese Weise wird eine gute Wirkung mit verhältnismäßig geringen Dosen erreicht. Außerdem führt die Anwendung von 17 $\beta$ -Ester zu einem Depoteffekt, so daß ein wirksamer Östrogengehalt im Plasma, der einige Wochen anhält, durch eine intramuskuläre Injektion erreicht werden kann. Bei Verwendung eines Gemisches von 17 $\beta$ -Ester mit verschiedenen Absorptionsgeschwindigkeiten aus dem Depot und/oder unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeiten im Plasma kann ein östrogenhaltiges Mittel mit einer verlängerten Wirksamkeit erhalten werden, wobei diese Wirkung sehr schnell nach der intramuskulären Verabreichung einsetzt und z.B. einige Wochen anhält.

Die parenterale Verabreichungsform besitzt jedoch auch Nachteile. Die Patienten sind nicht in der Lage, sich selbst Injektionen zu verabreichen und ein Arzt oder eine medizinisch ausgebildete Person (eine Schwester) ist daher in den meisten Fällen erforderlich. Außerdem kann eine wiederholte parenterale Verabreichung zu lokalen Reaktionen führen. Die parenterale Verabreichung von langwirkenden Mitteln ist darüber hinaus mit dem Nachteil verbunden, daß ihre Wirkung nicht unterbrochen oder beendet werden kann. Eine orale Verabreichung wäre daher gegenüber der parenteralen Verabreichung deutlich bevorzugt.

Die oben erwähnten Wirkungen der parenteralen Verabreichung können jedoch nicht erreicht werden durch orale Verabreichung von Östradiol oder dessen 17 $\beta$ -Ester, wenn die gleichen Mengen an Wirkstoff angewandt werden, sondern es sind wesentlich größere Mengen erforderlich, manchmal

- 3 -

bis zu dem 5- bis 20fachen.

Der größte Teil des oralen verabreichten Östradiols oder Östradiol-17 $\beta$ -esters wird schnell durch die Leber inaktiviert und als Metabolit (Stoffwechselprodukt) ausgeschieden. Nur ein Teil der verabreichten Dosis steht für die gewünschte Wirkung zur Verfügung. Es ist auch offensichtlich, daß bei häufiger Verabreichung auf diese Weise die Leber und andere Organe, wie die Nieren, stärker belastet werden, wodurch unerwünschte Nebenwirkungen eintreten können.

Die Wirkung bei oraler Verabreichung konnte deutlich erhöht werden durch Einführung von Substituenten in das Östradiolmolekül. Bekannte Beispiele hierfür sind Äthinyloestradiol (17 $\alpha$ -Äthinyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-3,17 $\beta$ -diol), Mestranol (3-Methoxy-17 $\alpha$ -äthinyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17 $\beta$ -ol), Quinestrenol (3-Cyclopentyloxy-17 $\alpha$ -äthinyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17 $\beta$ -ol). Der Nachteil dieser "unnatürlichen" Östradiolderivate besteht darin, daß das Wirkungsprofil sich üblicherweise von demjenigen des Östradiols unterscheidet, was dazu führt, daß ungeachtet des Vorteils der geringeren Dosierung andere Wirkungen, die nicht immer erwünscht sind, besonders während einer langanhaltenden Verabreichung, in Rechnung gestellt werden müssen.

Überraschenderweise hat es sich nun gezeigt, daß die orale Aktivität von Östradiol wesentlich verbessert werden kann, wenn das Östradiol in Form seiner 17 $\beta$ -Ester verabreicht wird, die abgeleitet sind von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, und in Gegenwart eines pharmazeutisch verträglichen nicht-steroiden Lipoids. Es hat sich gezeigt, daß die niederen und höheren aliphatischen Carbonsäureester von Östradiol eine sehr

viel geringere Wirkung besitzen, wenn sie unter diesen Umständen in der gleichen Dosierung verabreicht werden.

Die Erfindung betrifft daher ein neues pharmazeutisches Mittel mit östrogenen Eigenschaften, das zur oralen Verabreichung geeignet ist und einen Östradiolester enthält, und das dadurch gekennzeichnet ist, daß es in einer pharmazeutischen Form zur oralen Verabreichung einen oder mehrere Östradiol-17 $\beta$ -Ester enthält, die abgeleitet sind von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten nicht-steroiden Lipoid. Die Erfindung betrifft auch die Herstellung dieser Mittel.

Der Ausdruck "aliphatische Carbonsäure" umfaßt auch verzweigtkettige aliphatische und cycloaliphatische Carbonsäuren.

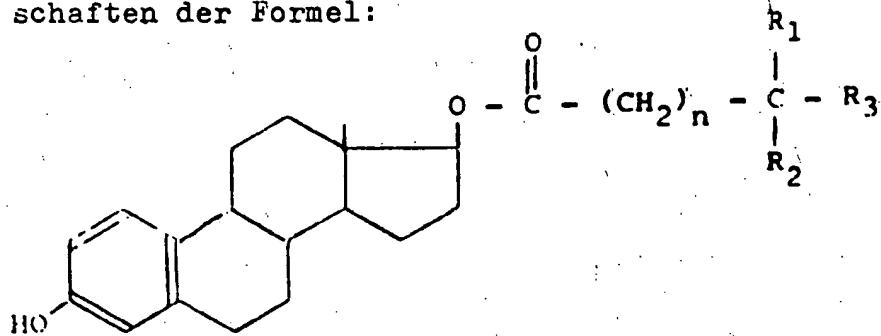
In den erfindungsgemäßen Mitteln sind vorzugsweise ein oder mehrere Östradiolester vorhanden, die abgeleitet sind von einer aliphatischen Carbonsäure mit 10 bis 14 Kohlenstoffatomen. Es hat sich gezeigt, daß diese Ester die höchste Aktivität besitzen, besonders die  $\alpha$ - und  $\beta$ -methylsubstituierten aliphatischen Carbonsäureester.

Als Beispiele für aliphatische Carbonsäureester mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, von denen die erfindungsgemäßen Östradiolester abgeleitet sind, sind zu erwähnen: Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecansäure, Laurinsäure, Tridecansäure, Myristinsäure, Pentadecansäure, Decensäure, Undecensäure, Palmitinsäure und die verzweigtkettigen und cyclischen Analogen dieser Säuren, wie  $\alpha$ - (und  $\beta$ -) Methylcaprylsäure,  $\alpha$ - (und  $\beta$ -) Methylpelargonsäure,  $\alpha$ - (und  $\beta$ -) Methylcaprinsäure,  $\beta$ , $\beta$ -Dimethylpelargonsäure,  $\beta$ - (p-Methyl-

- 5 -

cyclohexyl)propionsäure,  $\beta$ -(p-Athylcyclohexyl)-propionsäure,  $\beta$ -(Cyclohexyl)propionsäure,  $\alpha$ - (und  $\beta$ -)Methyl- $\beta$ -cyclohexylpropionsäure, Cyclododecylcarbonsäure, Adamantancarbonsäure, Adamantylessigsäure und  $\beta$ -(Bicyclo-[2,2,2]octyl)propionsäure. Der Östradiolester ist vorzugsweise abgeleitet von Caprinsäure, Undecansäure, Laurinsäure, Tridecansäure, Myristinsäure oder den  $\alpha$ - oder  $\beta$ -methylsubstituierten oder cyclischen Isomeren dieser Säuren.

Zahlreiche der oben angegebenen Östradiolester sind neue Verbindungen. Die Erfindung betrifft daher auch die neuen Östradiolester mit interessanten östrogenen Eigenschaften der Formel:



in der  $n = 0, 1$  oder  $2$ , üblicherweise  $0$  oder  $1$  und vorzugsweise  $0$ ,  $R_1$  = eine  $C_1$  bis  $C_{10}$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe,  $R_2$  = H oder eine  $C_1$  bis  $C_{10}$ -Alkylgruppe, vorzugsweise ein Wasserstoffatom,  $R_3$  eine aliphatische Gruppe mit  $1$  bis  $18$  Kohlenstoffatomen, vorzugsweise  $6$  bis  $12$  Kohlenstoffatomen, bedeutet, die ein oder mehrere Ringe mit  $5$  bis  $12$  Kohlenstoffatomen, vorzugsweise  $5$  bis  $7$  Kohlenstoffatomen, enthalten kann oder  $R_1$  und  $R_3$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cycloaliphatische Gruppe mit  $7$  bis  $12$  Kohlenstoffatomen oder  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine polycyclo-

- 6 -

aliphatische Gruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, bedeuten, wobei die cycloaliphatische oder polycycloaliphatische Gruppe gegebenenfalls durch eine aliphatische Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann unter der Voraussetzung, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in der Estergruppe im Bereich von 8 bis 20, vorzugsweise von 9 bis 16 und besonders von 10 bis 14 liegt.

Unter pharmazeutisch geeignete nicht-steroide Lipoide sind pflanzliche und tierische Öle und Fette zu verstehen, bestehend aus den Mono-, Di- oder Triglyceriden der verschiedenen Fettsäuren oder diese als Hauptbestandteile enthaltende Substanzen, Fettsäureester von Alkoholen, höhere aliphatische Alkohole, gesättigte und ungesättigte Fettsäure, die handelsüblichen synthetischen und halbsynthetischen Mono-, Di- und Triglyceridöle und Glycerinäther, bestimmte Wachse und Gemische von zwei oder mehreren der oben erwähnten Substanzen. Die lipoide Substanz ist vorzugsweise bei Raumtemperatur, d.h. einer Temperatur im Bereich von ungefähr 10 bis ungefähr 30°C, flüssig. Der Östradiolester wird dann in der lipoiden Substanz gelöst und die Lösung kann dann zu einer Zubereitung oder - je nachdem - zu einer pharmazeutischen Verabreichungsform verarbeitet werden. Bei Raumtemperatur kann ein Teil des Esters in dem flüssigen Lipoide als Suspension vorliegen, wobei die Mengen an Ester und lipoider Substanz so aufeinander eingestellt werden, daß bei Körpertemperatur der Ester vollständig in der lipoiden Substanz gelöst ist. Die Intensivierung der oralen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Östradiolester scheint am stärksten zu sein, wenn eine bei Raumtemperatur flüssige lipoide Substanz angewandt wird.

Beispiele für lipoide Substanzen, die für die erfindungsgemäßen

mäßigen Mittel angewandt werden können, sind Erdnußöl, Ei-  
zinusöl, Sesamöl, Leinsamenöl, Sojabohnenöl, Sonnen-  
blumenöl, Olivenöl, Lebertran (Fischleberöl), Äthyloleat,  
Glycylkolat, Glyceryltriolat, Glyceryldioleat, Glyceryl-  
monooleat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Caprinsäure,  
Undecensäure, Undecansäure, Laurinsäure, Ölsäure,  
synthetische Glyceride von gesättigten Fettsäuren mit  
8 bis 10 oder 12 Kohlenstoffatomen, wie die Handels-  
produkte Sydermin GTC und Miglyol 812, Polyoxyäthylen-  
derivate von Glycerin, wie das Handelsprodukt Labrafil  
1944, Bienenwachs, Gemische von zwei oder mehreren dieser  
Substanzen.

Die Erfindung betrifft ein orales pharmazeutisches Mittel  
mit östrogener Wirksamkeit. Es ist auch möglich, ein  
oral wirksames pharmazeutisches Mittel herzustellen,  
das neben den östrogenen Eigenschaften auch androgene  
oder gestagene Eigenschaften besitzt, indem man zu dem  
Mittel ein oral wirksames Androgen oder Gestagen zusetzt.

Oral wirksame pharmazeutische Mittel, die sowohl östrogene  
als auch androgene Wirksamkeit besitzen, sind bekannt; sol-  
che Mittel enthalten üblicherweise ein oral wirksames  
Östrogen, wie 17 $\alpha$ -Äthiryl-östradiol oder -mestranol,  
als östrogene Komponente und ein oral wirksames Androgen,  
wie 17 $\alpha$ -Methyl-testosteron als androgene Komponente.  
Die beiden Komponenten sind in einem bestimmten Verhältnis  
vorhanden. Bedingungen, unter denen solche Mittel ange-  
wandt werden, umfassen klimakterische Beschwerden, zur  
Verbesserung des Schlafs und des Allgemeinbefindens bei  
älteren Frauen, in Fällen von Frigidität, Hypergonadismus,  
periphere Durchblutungsstörungen (vascular disorders),  
Osteoporosis und nach der Kastration. Derartige Mittel be-  
sitzen einen positiven Einfluß auf den Protein- und Calcium-

12

- 8 -

stoffwechsel und können eine Störung des hormon-  
gleichgewichts verringern oder das Gleichgewicht  
normalisieren beim Klimakterium oder nach der Kastration.  
Wenn diese Mittel in Fällen von Frigidität angewandt  
werden, erhöht die androgene Komponente die Libido und  
die östrogene Komponente trägt zu einer Wiederherstellung  
einer möglicherweise atrophischen Schleimhaut bei.  
Bei Osteoporose führt die östrogene Komponente zu  
einer Verringerung der osteoklastischen Aktivität und  
die androgene Komponente stimuliert die Bildung der  
Knochenmatrix.

Als oral wirksames Androgen zum Einbau in die erfindungsgemäßen östrogenen Mittel ist es bevorzugt, einen oder mehrere der Testosteronester und/oder  $5\alpha$ -Dihydrotestosteronester zu verwenden, die abgeleitet sind von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 10 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Der androgene Ester kann von der gleichen aliphatischen Carbonsäure abgeleitet sein, wie der Ostradioester, und ist vorzugsweise abgeleitet von Caprinsäure, Undecansäure oder Laurinsäure.

Das Vorhandensein der ölartigen Komponente in dem erfindungsgemäßen Mittel führt auch zu einer Verstärkung der oralen androgenen Wirksamkeit der Testosteron- und/oder  $5\alpha$ -Dihydrotestosteronester. Auf diese Weise erhält man ein Mittel zur oralen Verabreichung, das sowohl östrogene als auch androgene Aktivität besitzt und das darüber hinaus den Vorteil besitzt, daß die Wirkung auf der Wirkung natürlicher Hormone beruht, die im Körper durch Hydrolyse der Ester gebildet werden.

Oral wirksame pharmazeutische Mittel mit östrogener und gestagener Aktivität sind ebenfalls bekannt. Diese Kombi-

(3)

nation ist hauptsächlich bekannt von oral wirksamen Kontraceptiva vom sog. Kombinationstyp, bei denen eine oral wirksame Östrogene Substanz, wie Chlormadinon-acetat, Lynestrenol, Norethisteron, Noräthynodrel oder Norgestrel, kombiniert ist mit einer oral wirksamen Östrogenen Substanz, wie Äthynyl-Östradiol oder Mestranol. Bei derartigen Mitteln kann die Östrogenkomponente ersetzt werden durch einen oder mehrere Östradiolester, die abgeleitet sind von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen zusammen mit einer lipoiden Substanz nach der Erfindung. In Beziehung auf die Kombination eines Östrogens mit einem Gestagen wird im Rahmen der Erfindung die Aufmerksamkeit hauptsächlich gerichtet auf Kombinationspräparate, die während und nach der Menopause, nach einer Kastration und bei Hypogonadismus Anwendung finden und wo Versuche unternommen werden, das hormonelle Gleichgewicht soweit wieder herzustellen, daß neben anderen positiven Wirkungen auf die Körperfunktionen besonders die Osteoporose unterdrückt wird (sh. J.C. Gallagher und B.E.C. Nordin in "The Hormone", Bd. XXXVII, S. 59 - 73 (1973) unter dem Titel: "Hormones and calcium metabolism"). Zur Herstellung solcher Zubereitungen, die für eine derartige Indikation angewandt werden können, wird günstigerweise auch ein oral wirksames gestagenes Mittel in das erfindungsgemäße Mittel eingebaut, z.B. Norethisteron, Lynestrenol oder Äthynodioldiacetat.

Das erfindungsgemäße Mittel kann oral in verschiedenen Dosierungsformen, z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, Körnern, Pillen, Boli, Dragees, Pulvern, Granulaten oder Mikrokapseln verabreicht werden. Neben dem östrogenen Ester oder Estern, der lipoiden Substanz und gegebenenfalls der androgenen oder gestagenen Verbindung kann die Dosisform eines oder mehrere der üblichen Empfientien,

z.B. Beisylalkohol zur Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes in der Ölkomponente, Wasser, Verdickungsmittel, wie Gelatine oder Agar, Polyäthylenglykole, Lactose, Stärke, Talkum oder Magnesiumstearat enthalten. Andere Mittel, wie Konservierungsstoffe, Emulgatoren, Stabilisatoren, Netzmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Füllstoffe, Bindemittel und/oder Kapselmaterialien können gegebenenfalls ebenfalls angewandt werden.

Die Kapseln können weichschalige oder hartschalige Gelatinekapseln sein, in denen der Wirkstoff und das Lipoid in Form eines Granulats oder feinverteilt im Gemisch vorliegen können oder in Form einer öligen Lösung oder Suspension.

Die Kombination aus dem Östradiol-17 $\beta$ -ester und dem Lipoid kann auch, wenn sie flüssig oder halbflüssig ist, zu festen oralen Verabreichungsformen, wie Pillen oder Tabletten, verarbeitet werden. Zu diesem Zweck wird die ölige Suspension des Östradiol-17 $\beta$ -esters z.B. an Calciumphosphat, Lactose oder Cellulosederivaten absorbiert und dann auf übliche Weise zu Tabletten oder Pillen verarbeitet. Kombinationen von Östradiol-17 $\beta$ -ester mit Lipoiden, wie Glycerylmonooleat oder Caprinsäure, die bei Raumtemperatur fest oder halbfest aber bei Körpertemperatur flüssig sind, können granuliert und zu Dragees oder Tabletten verarbeitet werden.

Wie oben gesagt, werden die Östradiolester nach der Erfindung vorzugsweise gelöst in lipoiden Substanzen, die bei Raumtemperatur flüssig sind, wie z.B. pflanzliche und tierische Öle, Oleinsäure, Linolensäure oder Undecensäure, verabreicht. Wenn eine androgene oder gestagene

Komponente vorhanden ist, ist diese vorzugsweise ebenfalls in dem Öl neben dem Östradiolester gelöst.

Die günstigste orale Verabreichungsform für diese flüssige Form des erfindungsgemäßen Mittels sind weiche Gelatinekapseln oder Mikrokapseln. Nach einem üblichen Verfahren wird die ölige Lösung, die die Wirkstoffe und gegebenenfalls anderen Bestandteile enthält, in weiche Gelatinekapseln oder Mikrokapseln der gewünschten Größe, die die gewünschte Menge an Wirkstoffen enthalten, eingeschlossen. Die Mikrokapseln können auch zu Tabletten oder Pillen verarbeitet werden nach üblichen pharmazeutischen bzw. pharmakologischen Verfahren.

Die Konzentration an Östradiol-17 $\beta$ -ester(n) in den erfindungsgemäßen Mitteln kann innerhalb weiter Grenzen variieren, wobei die Gewichtsmenge an Östradiol-17 $\beta$ -ester(n) nicht über die Gewichtsmenge an lipoider Substanz hinaus geht oder mit anderen Worten, die Konzentration an Östradiol-17 $\beta$ -ester(n) in dem Mittel beträgt 50 Gew.-% oder darunter und liegt im allgemeinen im Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-%.

Wie oben gesagt, ist die Gewichtsmenge an lipoider Substanz in dem erfindungsgemäßen Mittel gleich oder höher als die Gewichtsmenge Östradiol-17 $\beta$ -ester. Abhängig von den anderen in den Mitteln enthaltenen Bestandteilen (Excipienten, Kapselschale, Überzug) variiert die Menge an lipoider Substanz per Dosiseinheit von 5 bis 95 Gew.-% und liegt üblicherweise im Bereich von 25 bis 80 Gew.-%. Die Menge an Östradiol-17 $\beta$ -ester(n) pro Dosiseinheit, z.B. Kapsel oder Tablette, kann ebenfalls in weiten Grenzen variieren und beträgt z.B.

16

- 12 -

0,001 bis 2 mg und vorzugsweise 0,005 bis 1 mg.

Wenn der androgene Ester in dem erfindungsgemäßen Mittel vorhanden ist, liegt dessen Menge pro Dosiseinheit im Bereich von 0,5 bis 400 mg und die Bedingung, daß die Gewichtsmenge an androgenem Ester nicht größer ist als die Gewichtsmenge an lipoider Substanz, trifft ebenfalls zu. Wenn die gestagene Substanz in dem erfindungsgemäßen Mittel vorhanden ist, liegt deren Menge pro Dosiseinheit im Bereich von 0,1 bis 20 mg und vorzugsweise 0,2 bis 10 mg.

Die außergewöhnlich guten östrogenen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Mittel konnten gezeigt werden mit Hilfe des bekannten Allen-Doisy-Tests (J.A.M.A. (1923), 81, S. 819 bis 821) an kastrierten weiblichen Ratten. Die Östradiol-17 $\beta$ -ester wurden in Erdnußöl gelöst, oral verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle A angegeben.

T A B E L L E      A

Östradiol-17 $\beta$ -ester	Dosis		
	8/ug	16/ug	32/ug
-formiat	0/8	0/8	1/8
-pentanoat	0/8	0/8	0/8
-octanoat	0/8	1/8	2/8
-decanoat	2/8	6/8	7/8
- $\alpha$ -methyl-decanoat	8/8	8/8	8/8
- $\beta$ -methyl-decanoat	6/8	8/8	8/8
-undecanoat	2/8	7/8	8/8
-dodecanoat	2/8	6/8	6/8
-tetradecanoat	1/8	6/8	6/8
-hexadecanoat	0/8	0/8	6/8
-octadecanoat	0/8	0/8	2/8

17

- 15 -

Untersuchungen mit anderen lipoiden Substanzen, wie Sesamöl, Soyabohnenöl, Glyceryltrioleat, Oleinsäure und Undecensäure, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Es ist offensichtlich, daß die Östradiol-17 $\beta$ -ester, die abgeleitet sind von Carbonsäuren mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, wesentlich wirksamer sind als die anderen Ester und daß besonders die Ester mit 10 bis 14 Kohlenstoffatomen in der Estergruppe sehr aktiv sind.

Klinische Untersuchungen an Frauen, denen die Eierstöcke entfernt worden waren, und in der Menopause und denen eine tägliche Dosis von 0,1 bis 0,5 mg Östradiol-17 $\beta$ -ester in Form eines erfindungsgemäßen Mittels zur oralen Verabreichung verabreicht wurde, zeigten sehr günstige Östrogene Wirkung, was die Wirksamkeit der Mittel bei der EDS-Therapie nahelegt.

Bei klinischen Versuchen an Frauen nach der Menopause, denen 6 Wochen lang eine tägliche Dosis von 1 bis 3 Dosis-einheiten eines Östrogens und eines erfindungsgemäßen Östrogen-Gestagen-Mittels verabreicht wurde, wurde eine deutliche Abnahme des Plasmacalciumgehalts beobachtet, was eine antiosteo-porose Wirkung nahelegt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

B e i s p i e l 1  
Weiche Gelatinekapseln

Eine sterile Lösung von Östradiol-17 $\beta$ -decancat in Erdnußöl, enthaltend 4,157 g pro Liter, wurde hergestellt. Diese Lösung wurde in weichschalige Gelatinekapseln gefüllt, wobei sorgfältig auf aseptische Bedingungen geachtet

1P

- 14 -

wurde. Die erhaltenen weichen Gelatinekapseln enthielten 0,12 ml, so daß die jeweils vorhandene Wirkstoffmenge 0,5 mg pro Kapsel betrug. Die Kapselwand bestand zu 70 % aus Gelatine, 16 % Glycerin, 12 % Sorbit, 0,4 % der Natriumsalze von Äthyl/Propyl-p-hydroxybenzoat, 0,5 % TiO<sub>2</sub> und 1,1 % Cochineal-Rot (Farbstoff).

Auf ähnliche Weise wurde eine Anzahl von Östradiol-17 $\beta$ -estern in verschiedenen lipoiden Substanzen zu weich-schaligen Gelatinekapseln verarbeitet entsprechend der folgenden Tabelle:

T A B E L L E B

-17 $\beta$ -ester	lipoide Substanz	Inhalt der Kapsel	Wirkstoff/Kapsel (mg)
-decanoat	Ölsäure	0,12	0,25
$\alpha$ -Methyl-decanoat	Sesamöl	0,08	0,1
$\beta$ -Methyl-decanoat	Undecensäure	0,18	0,2
-undecanoat	Sojabohnenöl	0,12	0,2
-dodecanoat	Äthyloleat	0,12	0,25
-tetradecanoat	Leinsamenöl	0,18	0,5
$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -cyclo- hexyl-propionat	Erdnußöl	0,18	0,5
Cyclododecanyl-carboxylat	Ölsäure	0,12	0,5

B e i s p i e l 2

Tabletten

Östradiol-17 $\beta$ -decanoat	0,1 mg
Caprinsäure	20,0 mg
Lactose	145,0 mg
Kartoffelstärke	82,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
Citronensäure	0,5 mg
	250,0 mg

609850/1077

Das Östradiol-17 $\beta$ -undecanoat wurde unter leichtem Erwärmen in Caprinsäure gelöst und die Lösung anschließend homogen in Lactose absorbiert. Nach dem Vermischen mit Kartoffelstärke, Citronensäure und etwas Wasser wurde das so erhaltenen Granulat getrocknet. Das trockene Granulat wurde mit dem Magnesiumstearat vermischt und auf übliche Weise zu Tabletten verpreßt.

Auf ähnliche Weise wurden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Östradiol-17 $\beta$ -undecanoat	0,5 mg
Testosteron-undecanoat	40,0 mg
Glyceryl-monooleat	100,0 mg
Lactose	308,0 mg
Kartoffelstärke	150,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	600,0 mg
Östradiol-17 $\beta$ - $\alpha'$ -methyl-decanoat	0,5 mg
Lynestrenol	2,5 mg
Bienenwachs/Stearylalkohol	10,0 mg
Lactose	118,0 mg
Kartoffelstärke	68,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	200,0 mg

B e i s p i e l 3

Hartschalige Gelatinekapseln

Östradiol-17 $\beta$ -dodecanoat	0,25 mg
Chlormadinon-acetat	4,00 mg
Laurinsäure	<u>95,75 mg</u>
	100,00 mg

Östradiol-17 $\beta$ -dodecanoat und Chlormadinonacetat wurden bei

50°C in Laurinsäure gelöst. Nach dem Abkühlen wurde das feste Gemisch pulverisiert und hartschalige Gelatinekapseln mit dem feinteiligen Gemisch (100 mg des Gemisches pro Kapsel) gefüllt.

B e i s p i e l 4

Weiche Gelatinekapseln

Weiche Gelatinekapseln mit dem unten angegebenen Inhalt wurden entsprechend Beispiel 1 hergestellt.

a) Östradiol-17 $\beta$ -decanoat	0,02 mg
Testosteron-17 $\beta$ -decanoat	10,00 mg
Oleinsäure	auf 0,18 ml
b) Östradiol-17 $\beta$ -undecanoat	0,1 mg
Norethisteron	2,0 mg
Erdnußöl	0,12 ml

B e i s p i e l 5

Herstellung der neuen Ester

Zu einer Lösung von 2 g Östradiol in einem Gemisch von 8 ml Pyridin in 8 ml Aceton, das auf -10°C gekühlt war, wurde eine Lösung von 4 ml  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionylchlorid in 12 ml Aceton zugetropft. Das Gemisch wurde 16 h bei 0°C gerührt und 6 h bei Raumtemperatur. Nach dem Abkühlen auf -10°C wurde eine Lösung von 1 ml  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -cyclohexylpropionylchlorid in 5 ml Aceton zugegeben und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (8 g) gegossen und einige Zeit gerührt, um überschüssiges Säurechlorid zu zerstören. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid extrahiert. Der Auszug (4g), enthaltend Östradiol-3,17 $\beta$ -diester, wurde zur

Trockene eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch von Methanol (19 ml) und Tetrahydrofuran (19 ml) gelöst. Die Lösung wurde gekühlt und anschließend eine Lösung von 350 mg Kaliumhydroxid in einem Gemisch von 4,8 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Es wurde 4 h gerührt, wobei die Temperatur nach und nach auf 0°C stieg. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen. Beim Extrahieren mit Methylenechlorid, Chromatographieren über Silicagel mit Hilfe von Toluol/Äthylacetat 95:5 und Umkristallisieren aus Äther erhielt man 1,5 g Östradiol-17B-( $\alpha$ -methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionat), Fp. 154 - 156°C;  $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Auf ähnliche Weise wurden die folgenden 17B-Ester von Östradiol hergestellt:

$\alpha$ -Methyl-decanoat,  
 $\beta$ -Methyl-decanoat,  
 $\beta$ , $\beta$ -Dimethyl-decanoat,  
 $\beta$ -Cyclohexyl-butyrat,  
Cyclododecylcarboxylat  
 $\beta$ -Propyl-hexanoat  
 $\gamma$ , $\gamma$ -Diethyl-hexanoat  
 $\alpha$ -Octyl-dodecanoat  
Adamantan-1'-carboxylat  
 $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethyl-octadecanoat,  
 $\alpha$ -Äthyl-heptanoat,  
Cycloheptylcarboxylat  
Cyclo-octylacetat,  
 $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethyl-heptanoat,  
 $\alpha$ -Methyl-hexadecanoat,  
 $\alpha$ -Äthyl-tetradecanoat,  
 $\beta$ -Äthylhexanoat,  
 $\beta$ -Butylheptanoat,  
 $\beta$ , $\beta$ -Dimethylenonanoat.

PATENTANSUCHEN:

1A-18 047

P A T E N T A N S P R U C H E

- (1) Pharmazeutische Zubereitung mit östrogener Wirksamkeit zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens einen 17 $\beta$ -Ester von Östradiol, dessen Estergruppe abgeleitet ist von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen, und einen pharmazeutisch geeigneten Träger, umfassend ein nicht-steroides Lipoid.
- (2) Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester von einer aliphatischen Carbonsäure mit 10 bis 14 Kohlenstoffatomen abgeleitet ist.
- (3) Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lipoid bei Raumtemperatur flüssig ist.
- (4) Zubereitung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein oral wirkendes Androgen oder Gestagen enthält.
- (5) Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das oral wirksame Androgen ein Testosteron-und/oder 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteronester ist, dessen Estergruppe abgeleitet ist von einer aliphatischen Carbonsäure mit 9 bis 16 Kohlenstoffatomen.
- (6) Zubereitung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Östradiolester 50 Gew.-% oder weniger, vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% der Zubereitung ausmacht.

- 2 - 19.

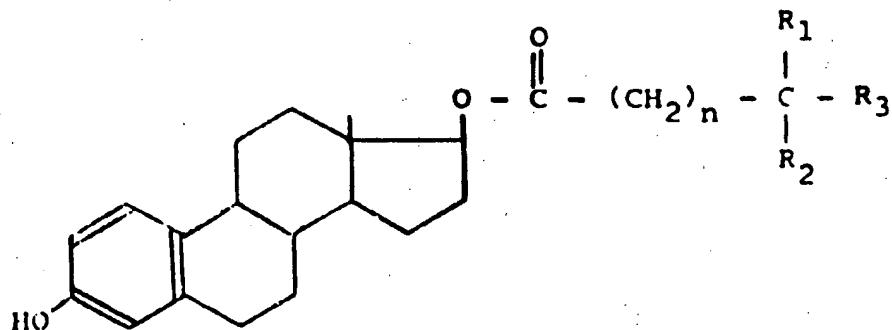
(7) Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Lipoid in einer gleichen oder größeren Menge vorhanden ist als der Östradiolester.

(8) Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Lipoid 5 bis 95 Gew.-% des Mittels, vorzugsweise 25 bis 80 Gew.-% ausmacht.

(9) Zubereitung nach Anspruch 6 bis 8 in Form von Einheitsdosen, enthaltend 0,001 bis 2 mg Östradiolester, vorzugsweise 0,005 bis 1 mg.

(10) Zubereitung nach Anspruch 1 bis 9 in Form von Einheitsdosen, bestehend aus einer weichen Gelatinekapsel, enthaltend eine Lösung des Östradioesters in dem Lipoid.

(11) 17 $\beta$ -Ester von Östradiol zur Herstellung der Mittel nach Anspruch 1 bis 10, gekennzeichnet durch die Formel:



in der  $n = 0, 1$  oder  $2$ , üblicherweise  $0$  oder  $1$ , vorzugsweise  $0$ ,  $R_1$  eine  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkylgruppe, vorzugsweise  $CH_3$ ;  $R_2$   $H$  oder eine  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkylgruppe, vorzugsweise  $H$ ,

- 6 - 10.

4. eine aliphatische Gruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, vorzugsweise 6 bis 12 C-Atomen ist, die eine oder mehrere Ringe mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 5 bis 7, Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder  $R_1$  und  $R_3$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cycloaliphatische Gruppe mit 7 bis 12 C-Atomen oder  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, eine polycycloaliphatische Gruppe mit 6 bis 12, vorzugsweise 8 bis 10, Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die cycloaliphatische oder polycycloaliphatische Gruppe gegebenenfalls durch eine aliphatische Gruppe mit 1 bis 6 C-Atomen substituiert sein kann, und die Gesamtzahl der C-Atome in der Estergruppe 8 bis 20, vorzugsweise 9 bis 16 und besonders 10 bis 14 beträgt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**